

Dung dịch thử: Thêm vào 25 mg chế phẩm khoảng 5 ml *methanol* (TT) và 100 µl *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 50 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan chất chuẩn có trong 1 lọ telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, E và F) trong 2 ml *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm vào 5 mg telmisartan chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D) khoảng 5 ml *methanol* (TT) và 100 µl *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 10 ml với *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) với kích thước lỗ xốp 10 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	70	30
3 - 28	70 → 20	30 → 80

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A, B, C, E và F. Sử dụng sắc ký đồ kèm theo telmisartan chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với telmisartan (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống sắc ký đồ kèm theo telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic telmisartan ít nhất bằng 3,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất C và D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất A và B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol.

Tạp chất B: Acid 4'-[[7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic.

Tạp chất C: 1,1-dimethylethyl 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylat.

Tạp chất D: Chưa xác định.

Tạp chất E: Acid 1-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)methyl]-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic.

Tạp chất F: 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxamid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,190 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan* (TT). Thêm 75 ml *anhydrid acetic* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 25,73 mg $C_{33}H_{30}N_4O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1).

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TELMISARTAN

Là viên nén chứa telmisartan.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục

4.1) của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic telmisartan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 0,5 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, thêm 2 ml triethylamin (TT), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng acid phosphoric (TT).
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung môi pha mẫu: Hòa 2 ml triethylamin (TT) trong 800 ml nước, thêm 200 ml methanol (TT).
Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 100 mg telmisartan trong 100,0 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 45 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa telmisartan chuẩn trong dung môi pha mẫu, nồng độ 0,005 mg/ml.
Điều kiện sắc ký

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 298 nm.
Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 μl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	78	22
6	80	20
7	70	30
15	60	40
25	60	40
26	40	60
35	20	80
40	78	22

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ pic phụ nào không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 7,5.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Dung dịch đệm pH 7,5: Hòa tan 13,61 g kali dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), thêm nước đến vừa đủ 1000 ml.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan khoảng 0,011 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 mg telmisartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng với methanol (TT) vừa đủ thể tích. Pha loãng dung dịch này với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan khoảng 0,011 mg/ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 296 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.
Tính lượng telmisartan, C₃₃H₃₀N₄O₂, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₃₃H₃₀N₄O₂ trong telmisartan chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng telmisartan, C₃₃H₃₀N₄O₂, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước, thêm 2 ml triethylamin (TT) và chỉnh đến pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT).
Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (60 : 40).
Dung môi pha mẫu: Hòa 2 ml triethylamin (TT) trong 800 ml nước, thêm 200 ml methanol (TT).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg telmisartan chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 40 mg telmisartan vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 45 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 298 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng của pic telmisartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic telmisartan thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{33}H_{30}N_4O_2$ trong telmisartan chuẩn.

Bảo quản

Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT_1).

Hàm lượng thường dùng

20 mg; 40 mg; 80 mg.

**VIÊN NÉN TELMISARTAN VÀ
HYDROCHLOROTHIAZID**

Là viên nén chứa telmisartan và hydrochlorothiazid. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, từ 90,0 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại xác định trên hai pic chính của dung dịch thử phải giống với phổ hấp thụ tử ngoại xác định trên hai pic tương ứng của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 7,5.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Dung dịch đệm pH 7,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,56 g natri hydroxyd (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT).

Cách tiến hành:

Xác định lượng telmisartan và hydrochlorothiazid đã hòa tan bằng Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, thêm 2 ml triethylamin (TT) và điều chỉnh đến pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 μ m, bỏ vài mililit dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn gốc telmisartan: Cân chính xác khoảng 45 mg telmisartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml methanol (TT), lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn và thêm môi trường hòa tan đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc hydrochlorothiazid: Cân chính xác khoảng 56 mg hydrochlorothiazid chuẩn và chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 100 ml methanol (TT), lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn và thêm môi trường hòa tan đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Pha loãng từ dung dịch chuẩn gốc telmisartan và dung dịch chuẩn gốc hydrochlorothiazid bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan và hydrochlorothiazid tương ứng với dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Thời gian chạy sắc ký gấp ít nhất 1,7 lần thời gian lưu của telmisartan.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của hai pic telmisartan và hydrochlorothiazid không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1500 với cả telmisartan và hydrochlorothiazid; và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic telmisartan và pic hydrochlorothiazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, và hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic telmisartan, hydrochlorothiazid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn tương ứng và nồng độ telmisartan, hydrochlorothiazid trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, và hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 2,0 g/L amoni dihydrophosphat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol - acetonitril (1 : 1).